

مطالعه آثار آنتی اکسیدانسی اوژنول در کاهش سمیت اسید رتینوئیک در موش سفید

علی امینی^{۱*} Ph.D.، محمدحسین میرمؤمنی^{۲*} Ph.D.، ابراهیم چراغی^۳ M.Sc.،
ابراهیم قمری^۴ M.Sc.، علی پورمتعبد^۵ Ph.D.

^۱کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، آزمایشگاه تحقیقاتی نکوبنی

^۲کرمانشاه، دانشگاه رازی، گروه زیست‌شناسی، آزمایشگاه بیوشیمی

^۳کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

^۴آدرس مکاتبه: کرمانشاه، کدپستی ۶۷۱۴۹، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

چکیده

*** هدف:** بررسی آثار آنتی اکسیدانسی اوژنول در کاهش تأثیرات سیتوتوکسیک اسید رتینوئیک (RA: Retionic Acid) در موش سفید

*** مواد و روشها:** در این مطالعه موشهای نر نژاد Albino-NMRI با سن شش هفته و وزن 26 ± 2 گرم را در پنج گروه شاهد، حلال (روغن زیتون)، اسید رتینوئیک، اوژنول و اسید رتینوئیک + اوژنول تقسیم‌بندی شد. با استفاده از نتایج آزمایشهای مقدماتی از اسید رتینوئیک به میزان ۳۰ میلی‌گرم و اوژنول به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ روز به صورت داخل معدی استفاده شد. پس از تشریح و خون‌گیری برای سنجشهای بیوشیمیایی میزان کلسترول، تری‌گلیسیرید و آنزیمهای آلکالین فسفاتاز (ALP: Alkalin Phosphatase) و لاکتات دهیدروژناز (LDH: Lactat Dehydrogenas) از کسیت‌های آزمایشگاهی و دستگاه اسپکتروفتومتر استفاده و نیز برای تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات به دست آمده از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و Tukey's test استفاده شد.

*** یافته‌ها:** اسید رتینوئیک باعث افزایش کلسترول و تری‌گلیسیرید به ترتیب به میزان $23/3$ ($P < 0.001$) و $13/4$ درصد ($P < 0.01$) و فعالیت آنزیمهای لاکتات دهیدروژناز و آلکالین فسفاتاز موجود در پلاسما به ترتیب به میزان $25/8$ و $42/4$ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه حلال (شاهد) شد. خوراندن اوژنول توانست میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید را به ترتیب به میزان $15/9$ ($P < 0.001$) و $12/3$ درصد ($P < 0.01$) و میزان فعالیت آنزیمها LDH و ALP را نسبت به گروه تیمار با RA به ترتیب به میزان $13/7$ درصد ($P < 0.01$) و $16/4$ ($P < 0.05$) کاهش دهد.

*** نتیجه‌گیری:** اوژنول به عنوان یک آنتی اکسیدانت قادر است آثار سمی RA را کاهش دهد؛ در نتیجه می‌توان پیشنهاد نمود که همزمان با مصرف اسید رتینوئیک از اوژنول نیز استفاده شود.

کل واژگان: اسید رتینوئیک، اوژنول، سیتوتوکسیک، آنتی اکسیدانت

مقدمه

از آنجایی که RA یکی از مشتقات ویتامین A بوده و در درمان آکنه‌های چرکی داری استفاده فراوانی است و همین مصرف زیاد می‌تواند آثار جانبی به دنبال داشته باشد. تحقیقات نشان داده که RA باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدها شده و غلظت‌های زیاد آن باعث مسامتت از تکثیر سلولی می‌شود. بین پراکسیداسیون لیپیدها و تکثیر سلولی رابطه معکوس وجود دارد و از طرفی، اسید رتینوئیک باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود (۱). آثار جانبی رتینوئیدها به دنبال آثار درمانی آنها ایجاد می‌شود که شامل آثار سمی (سینتوتوکسیک) و تراژدی‌هاست (۲، ۳). در انسان سمیت ناشی از رتینوئیدها باعث تغییرات پوستی (اریتما، پوسته پوسته شدن و کم مویی) اختلالات غشای موکوسی (GS)^۱ (ورم مخاط دهان و لته، آماس ملتحمه)، سردرد، درد و ضعف در استخوان و مفاصل، تغییرات چربی سرم و بدکاری کبد می‌شود. در جانوران نیز همراه با کاهش وزن، پوسته پوسته شدن و کم مویی، شکستگی استخوان، خونریزی (Hemorrhage) و کبد چرب است (۲). اکثر متخصصین علوم تغذیه بر این باورند که در رژیم غذایی، مواد خوراکی و افزودنی دارای نقش مهمی در جلوگیری از بیماری‌های متابولیکی و مزمن نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی، سرطان، آب مروارید، دیابت، و حتی پیری هستند. از آثار بیولوژیکی مفید مواد غذایی مشتق از گیاهان می‌توان از خواص ضد سرطانی، ضد جهش زایی (AC)^۲ و از همه متداولتر آنتی‌اکسیدانی نام برد (۴). آنتی‌اکسیدانها ترکیباتی هستند که وقتی با غلظت‌های اندک در مجاورت مواد قابل اکسیداسیون قرار می‌گیرند، می‌توانند به میزان قابل توجهی اکسیداسیون آن ماده را کاهش داده یا مهار نمایند (۵، ۶). رادیکال‌های آزاد مولکول‌های بسیار فعالی هستند که می‌توانند با حمله به مولکول‌های اسیدهای چرب غیراشباع در غشای سلول، نوکلئوتیدها در DNA و پیوندهای سولفیدریل در پروتئینها آسیب‌های بافتی ایجاد نمایند (۷). برخی ترکیبات گیاهی نظیر اوژنول، ماده اصلی درخت میخک^۳ دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی هستند (۸، ۹). اوژنول به عنوان داروی کاهش دهنده ضایعات کبدی ناشی از قرار گرفتن در معرض موادی مانند تراکلرید کربن و پراکسیدها و آفلاتوکسین B1، سیکلوفسفامید و آهن اضافی و غیره یا استفاده از این مواد معرفی شده است (۱۰، ۱۹).

اوژنول دارای فعالیت بالای ضد باکتریایی در سطح ۵۰۰ ppm یا کمتر است و در سطح ۱/۲۵-۳/۰ درصد رژیم غذایی هیچ گونه اثر سمی در طول مدت رژیم خوراکی نشان نداده است (۱۱). کمیسیون کارشناسی سازمان بهداشت جهانی (FAO/WHO) در افزودنی‌های غذایی (۱۹۸۲) یک رژیم قابل قبول از اوژنول با بیش از ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای انسان پیشنهاد نموده‌اند (۱۱). بنابراین اوژنول به عنوان ضد سرطان و ضد جهش‌زایی مطرح و معمولاً به عنوان محافظت‌کننده غذایی و دارویی شناخته شده است (۱۲). اوژنول با دوز بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنهایی هیچ فعالیت هپاتوتوکسیستی ایجاد نمی‌کند (۱۳). بنابراین تحقیق حاضر برای جلوگیری یا کاهش عوارض جانبی RA در موقع مصرف با استفاده از ماده اوژنول برای اولین بار انجام شد.

مواد و روشها

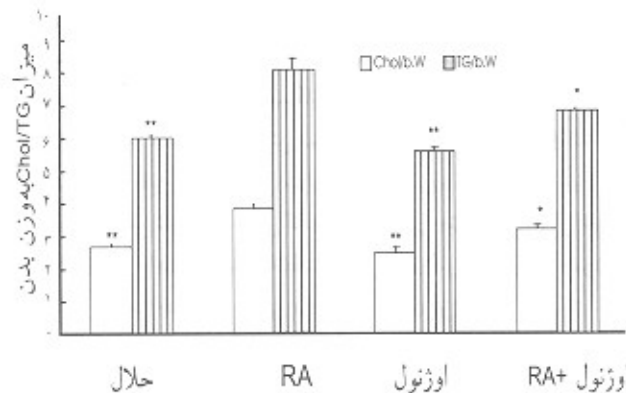
در این مطالعه از موشهای نر نژاد Albino-NMRI با عمر متوسط شش هفته و وزن 26 ± 2 گرم دمای 22 ± 2 سانتی‌گراد استفاده شد. سپس در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در فضاهای انفرادی در پنج گروه شش تایی (n=6) شاهد (۱)، حلال (روغن زیتون) (۲)، RA (۳)، اوژنول (۴) و RA+اوژنول (۵) تقسیم‌بندی و به مدت هشت روز تیمار شدند. سپس با استفاده از منابع موجود و انجام آزمایشهای مقدماتی (Pilot study) تعیین دوز صورت گرفت و در نتیجه از RA به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و اوژنول به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به صورت داخل معدی (Gavage) تجویز شد. سپس در پایان روز هشتم تشریح و خون‌گیری نموده و از پلاسما تهیه شده برای سنجشهای بیوشیمیایی برای اندازه‌گیری میزان کلسترول، تری‌گلیسرید و میزان فعالیت آنزیمهای ALP و LDH با استفاده از کیت‌های تجارتي استفاده شد. از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و Tukey's test برای تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات به دست آمده استفاده شد.

یافته‌ها

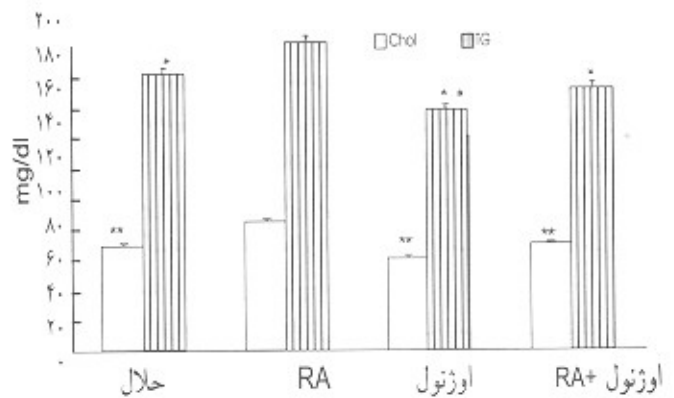
آنالیز آماری نشان داد که بین گروه شاهد (Control) و گروه حلال (Vehicle) هیچ تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و در نتیجه برای سهولت در مطالعه گروه حلال به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. نتایج و مشاهدات مطالعه چهار فاکتور بیوشیمیایی خون در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است که تفاوت معنی‌داری در نتیجه استفاده از اوژنول به صورت مستقل و همراه با اسید رتینوئیک در میزان فاکتورهای بیوشیمیایی کلسترول، تری‌گلیسرید، ALP و LDH را نشان می‌دهند. بررسی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که خوردن RA می‌تواند میزان تری‌گلیسرید را در موشهای مورد آزمایش نسبت به گروه حلال و شاهد به ترتیب به میزان $23/3$ ($P < 0.001$) و $13/4$ درصد ($P < 0.001$) افزایش دهد (نمودار ۱). نتایج نشان داد که خوردن اوژنول به تنهایی می‌تواند میزان کلسترول را در پلاسما خون موش به میزان $9/4$ درصد نسبت به گروه حلال کاهش دهد ولی از نظر آماری هیچ اختلاف معنی‌داری بین آنها وجود ندارد. از طرفی خوردن اوژنول به تنهایی می‌تواند میزان تری‌گلیسرید را در پلاسما خون موش به میزان $10/5$ درصد ($P < 0.05$) نسبت به گروه حلال کاهش دهد (نمودار ۱). در مجموع نتایج این تحقیق نشان داد که خوردن همزمان اوژنول و رتینوئیک اسید به موشهای تیمار شده می‌تواند تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش میزان کلسترول و تری‌گلیسرید را در پلاسما خون موش به میزان $15/9$ ($P < 0.001$) و $12/3$ درصد ($P < 0.001$) کاهش دهد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که خوردن اوژنول می‌تواند از تأثیر رتینوئیک اسید در افزایش چربیهای خون و بیماریهای حاصل از آن جلوگیری نماید (نمودار ۱).

1. Chelitis
2. Animutagenic
3. Clove tree

اعداد حاصل از اندازه گیری میزان کلسترول و تری گلیسرید بر وزن بدن موشهای مورد آزمایش، فاکتور تأثیر وزن بدن بر میزان چربیهای خون حذف شد. با توجه به یافته‌ها، RA باعث افزایش کلسترول و تری گلیسرید پلاسما به میزان ۴۵/۶ و ۳۳/۸ درصد ($P < 0.001$) نسبت به گروه حلال شد و اوزونول این افزایش را به میزان ۱۵/۱ و ۱۵/۷ درصد ($P < 0.05$) مهار نمود (نمودار ۳). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر RA و اوزونول مستقیماً بر سطح کلسترول و تری گلیسرید پلاسما بوده و افزایش آن مستقل از تغییر وزن بدن موشها است.

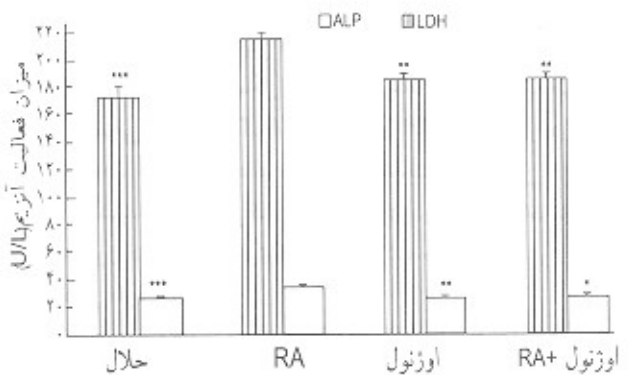


نمودار ۳: مقایسه اثر RA، اوزونول و اوزونول+RA بر میزان کلسترول و تری گلیسرید پلاسما نسبت به وزن بدن در گروههای مورد آزمایش
* $P < 0.05$, ** $P < 0.0001$



نمودار ۱: مقایسه اثر RA، اوزونول و اوزونول+RA بر میزان کلسترول و تری گلیسرید گروههای مورد آزمایش
* $P < 0.01$, ** $P < 0.0001$

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که رتینوئیک اسید با تأثیر سیتوتوکسیک بر کبد موشها توانسته است میزان فعالیت آنزیمهای LDH و ALP را به میزان ۲۵/۸ و ۴۲/۴ درصد ($P < 0.001$) افزایش دهد (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه اثر RA، اوزونول و اوزونول+RA بر میزان فعالیت آنزیم LDH و ALP پلاسما در گروههای مورد آزمایش
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.0001$

از طرفی بر اساس نتایج به دست آمده، خوردن اوزونول به تنهایی نمی‌تواند میزان فعالیت آنزیمهای LDH و ALP در پلاسما خون نسبت به گروه حلال را به طور قابل توجه و معنی‌داری افزایش دهد. در مجموع یافته‌ها نشان داد که خوردن همزمان اوزونول به موشهای تیمار شده با رتینوئیک اسید می‌تواند به میزان ۱۳/۷ ($P < 0.001$) و ۱۶/۴ درصد ($P < 0.001$) از افزایش فعالیت آنزیمهای LDH و ALP جلوگیری نماید. بنابراین می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که اوزونول می‌تواند تأثیرات سیتوتوکسیک رتینوئیک اسید بر کبد موش را تا حدود قابل توجه و معنی‌داری مهار نماید (نمودار ۲).

از سوی دیگر، این احتمال وجود داشت که تغییرات وزن بدن بر میزان کلسترول و تری گلیسرید تأثیر بگذارد و باعث ایجاد اشتباهاتی در نتیجه‌گیری شود؛ بنابراین برای جلوگیری از این احتمال با تقسیم نمودن

بحث

از آنجایی که یکی از مشتقات ویتامین A اسید رتینوئیک است که در درمان آکنه‌های چرکی دارای استفاده فراوانی است و در نتیجه مصرف زیادی آن اثرهای جانبی متعددی از قبیل آثار سمی و تراژدی ایجاد می‌نماید که خود موجب نگرانی در افراد می‌شود. بنابراین کاهش تأثیرات سمی اسید رتینوئیک توسط مواد گیاهی همانند اوزونول از اهداف مهم این تحقیق است تا به این وسیله خطرات ناشی از مصرف بیش از حد آن تقلیل یابد. رتینوئیک اسید از جمله مواد اکسیدانت است که با ایجاد رادیکالهای آزاد عوارض جانبی متعددی را باعث می‌شوند. آنتی‌اکسیدانتها ترکیباتی هستند که وقتی با غلظتهای اندک در مجاورت مواد قابل اکسیداسیون قرار می‌گیرند، می‌توانند به میزان قابل توجهی اکسیداسیون آن ماده را کاهش داده یا مهار نمایند. در حقیقت آنتی‌اکسیدانتها با مهار نمودن خواص سمی رادیکالهای آزاد این عمل را انجام دهند (۵). وسعت آسیب بافتی، نتیجه عدم توازن بین رادیکالهای آزاد تولید شده و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانتی است.

اگر چه، ممکن است به دلیل افزایش مقدار رادیکالهای آزاد یا عدم جذب مواد غذایی که در این سیستم دفاعی مؤثرند، این توازن مختل شود ولی دامنه دفاع آنتی‌اکسیدانتی درون سلولی و برون سلولی برای حفاظت در برابر آسیبهای اکسیداتیو کفایت می‌نماید. بنابراین برای بقا در موجودات زنده هوای یک سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانت تکامل یافته وجود دارد (۱، ۴).

رتینوئیدها یک رده از مواد مشتعل بر آنالوگهای طبیعی و مصنوعی



پلازما، کلسترول HDL یا فسفولیپدهای HDL ندارد. زیرا مواد فتوشیمیایی رژیم غذایی بخشی از سیتوکروم P-450 را القا می‌کند و افزایش غلظتهای HDL پلاسمای انسان در اثر آن همبستگی نیست (۱۸). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اوژنول هیچ‌گونه افزایشی در میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید پلازما نداشته بلکه باعث تعدیل در میزان فاکتورها می‌شود. به طور کلی می‌توان گفت که اوژنول احتمالاً از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدها و اثر روی سنتز اسیدهای چرب غیر اشباع توانسته است اثر RA را کاهش دهد.

Heath و همکاران گزارش نمودند که اسید رتینوئیک باعث افزایش فعالیت نسخه برداری و پروموتور آلکالین فسفاتاز در کبد، استخوان و کلیه و در نهایت افزایش میزان این آنزیم در خون می‌شود (۱۹).

اسید رتینوئیک یکی از ترکیباتی است که می‌تواند باعث ایجاد آسیبهای کبدی و در نتیجه افزایش فعالیت آنزیمهای ALP و LHD در پلاسمای خون شود (۲). Thomas و همکاران گزارش نمودند که استفاده اسید رتینوئیک برای درمان بیماران دارای ALP^۳ (لوسمی پرومیلوسیتیک حاد)، ایجاد عوارض جانبی از جمله افزایش LDH پلاسمایی در این بیماران می‌کند (۲۰).

نتایج این تحقیق نیز موارد فوق مبنی بر اثر افزایش RA بر میزان فعالیت آنزیمهای مذکور تأیید نموده که احتمالاً RA از طریق ایجاد آسیبهای کبدی باعث افزایش فعالیت آنزیمها می‌شود.

Pulla Reddy و همکاران گزارش کردند که اوژنول به طور مژثر سطوح سرمی آنزیمهای ALT^۴ و AST^۵ و LDH و ALP را در رتهای بیمار شده با آهن کاهش داده و در نتیجه شدت سمیت آهن را با کاهش لیپید پراکسیداسیون کم می‌کند (۲۱). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده که اوژنول در مقابل هپاتوتوکسیته القا شده با CCl₄ در رت اثر محافظتی دارد (۱۵).

نتایج این تحقیق نشان داد که اوژنول اثرکاهشی در مقابل هپاتوتوکسیته RA دارد که احتمالاً از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدها این عمل را انجام می‌دهد.

ویسنامین A هستند که در درمان بیماریهای پوستی نظری آکنه، پسوریازیس^۱ و دیگر بیماریهای پوستی شاخی استفاده می‌شوند و نقش آنها در برابر نئوپلازی، بیماریهای نکیزی و نمایزی، آماس و التهاب، روماتولوژی و ایمونولوژی بررسی شده است (۲). اوژنول به‌عنوان یک آنتی اکسیدانت قوی توانایی جمع‌آوری و خنثی سازی رادیکالهای آزاد نظیر گونه‌های اکسیژن رادیکال را داراست. بنابراین می‌تواند از بیماریهای ناشی از حمله رادیکالهای آزاد جلوگیری نماید (۹).

Gerber و همکاران گزارش نمودند که RA می‌تواند باعث افزایش قابل توجه و معنی داری در سطوح کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسمای خون در انسان و جانوران آزمایشگاهی شود. بیمار با RA به صورت تزریق داخل صفاقی (IP)^۲ نیز نتایج مشابهی دربرداشت. این نتیجه همچنین به وسیله Lyons و همکاران تأیید شد (۱۴، ۱۵).

Oliver و همکاران گزارش نمودند که خوردن RA تمام ترانس باعث کاهش قابل توجهی در میزان فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در بافت چربی می‌شود؛ در حالی که در بافت قلبی چنین خاصیتی را ندارد که در نتیجه باعث افزایش غلظت کلسترول و تری‌گلیسیرید خون و همچنین ایجاد اختلالات مهمی در اعمال کبدی می‌شود.

Schalinske و همکاران نیز نشان دادند که رژیم RA، کل لیپید کبدی و تری‌گلیسیرید سرم را افزایش می‌دهد (۱۶، ۱۷).

یافته‌های تحقیق حاضر نیز تأییدکننده موارد فوق است. بر اساس این یافته‌ها احتمالاً RA از طریق تأثیر بر کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در مسیر کاتابولیسم چربیها و نیز افزایش سنتز اسیدهای چرب غیر اشباع عمل می‌کند.

Lokesh, BR و Pulla Reddy AC گزارش نمودند که اوژنول می‌تواند مانع پراکسیداسیون لیپیدها به ویژه اسیدهای چرب غیراشباع در میکروزومهای کبدی و در نتیجه مانع افزایش چربیهای خون شود (۹). Nanjee و همکاران گزارش کردند که داروهای متعددی وجود دارد که سیستم آنزیمی وابسته به سیتوکروم P-450 در کبد و روده (نواحی سنتز HDL آپولیپروتئینهای نوع A-1 و A-2) را القا کرده و غلظتهای HDL پلازما را در انسان افزایش می‌دهند. اثر ۱۵۰ میلی‌گرم اوژنول در روز، هیچ افزایش قابل توجهی در آپولیپروتئینهای

۱۰۶

References

- Hurnanen D, Chan HM, Kubow S: The protective effect of metallothionein against lipid peroxidation caused by retinoid acid in human breast cancer cells. *J Pharmacol Exp ther* 1997; 283: 1520-1528
- Lindamood C, Cope FO, Dilliehay DL, Everson MP, Giles HD, Lamom ED, McCarthy DJ, Sartin JL, Hill DL: Pharmacological and toxicological properties of
 1. Psoriasis
 2. Interaperitoneal
 3. Alanine Transferas
 4. Aspartate Amino Transferas
 5. Acute Promyloxytic Leukemia
- arotinoids SMR-2 and SMR-6 in mice. *Fundam ApplToxicol* 1990; 14: 15-29
- Saurat JH; retionids: 10 years on. S Karager AG, 1991, Basel (Switzerland)
- Krishnaswamy K, Raghuramulu N: Bioactive phytochemicals with emphasis on dietary practices. *Indian J Med Res* 1998; 108 November: 167-181
- Halliwell B, Gutteridge JMC: The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280,1: 1-8
- Halliwell B, Gutteridge JM: Lipid peroxidation, oxigen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*



1984; 23: 1396-1397

7. Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease: free radical and tissue injury. Lab Invest 1982; 47: 412-26
8. Machline L, Bendich A. Free radical tissue damage. Protective role of antioxidant nutrients. FASEB J 1987; 1: 441-445
9. Pulla Reddy AC, Lokesh BR: Studies on the spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. Mol Cell Biochem 1992; 111: 117-124
10. Nagababu E, Ssikeran B, Lakshmaiah N: The protective effects of eugenol on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. Free radice 1995; 23: 617-627
11. Nagababu E, Lakshmaiah N: Inhibitory effect of eugenol on non-enzymatic lipid proxidation in rat liver mitochondria. Biochem Pharmacol 1992; 43, 11: 2393-2400
12. Opdyke DLJ: Monographs on fragrance and raw materials; Eugenol Fd Cosmet Toxicol 1975; 13: 545-547
13. Mizutain T, Satoh K, Nomura H, Nakanishi K: Hepatotoxicity of eugenol in mice depleted of glutathione by treatment with dL-buthionine sulfoximine. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1991; 71,2: 219-230
14. Gerber LF, Erdman JW: Comparative effects of all-trans and 13-cis retinoic acid administration on serum and liver lipids in rats. J Nutr 1980; 110, 2:

343-351

15. Lyons F, Laker MF, Marsden JR, Manuel R, Shuster S: Effect of oral 16-cis-retinoic acid on serum S. Effect of oral 13-cis-retinoic acid on serum lipids. BR J Dermatol 1982; 107, 5: 591-595
16. Oliver JD, Rogers MP: Effects of retinoic acid on lipoprotein lipase activity and mRNA level in vitro. Biochem Pharmacol 1993; 45, 3: 579-83
17. Schalinske KL, Steele RD: 13-cis-Retinoic acid and hepatic steatosis in rats. Biochem Pharmacol 1993; 46, 2: 319-325
18. Nanjee MN, Varhagen H: Do dietary phytochemicals with cytochrome P-450 enzyme-inducing activity increase high density-lipoprotein concentrations in human. Am J Clin Nutr 1996; 64,5: 706-711
19. Heath JK, Suva LJ, Yoon K, Kiledjian M, Martin TJ, Rodan GA: Retinoic acid stimulates transcriptional activity from the alkaline phosphatases promoter in the immortalized rat calvarial cell line, RCT-1. Mol Endocrinol 1992; 6, 4: 636-646
20. Thomas X, Anglaret B, Thiebaut A, Fiere D, Archimbaud E; Improvement of prognosis in refractory and relapsed acute promyelocytic leukemia over recent years: the role of all-trans-retinoic acid therapy. Ann Hematol 1997; 75, 5-6: 195-200
21. Pulla Reddy AC, lokesh BR: Effect of curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats. Toxicology 1996; 107: 39-45

